



COVID-19 et événements thrombo-emboliques chez les patients traités par bévacicumab pour cancer – cohorte TIC-TAC, SNDS France 2019-2021

A. Migeon^{1,2}, R. Chautard^{2,3}, H. Desmars^{1,2}, P. Vigny⁴, A.I. Lecuyer^{1,5}, **E. Laurent**^{1,5}, T. Lecomte^{2,3}, L. Grammatico-Guillon^{1,2}

¹Epidémiologie des données cliniques en Centre-Val de Loire (EpiDcliC), CHRU de Tours ;

²Faculté de médecine de Tours, Université de Tours ;

³Département d'hépatogastro-entérologie, CHRU de Tours ;

⁴Centre de Données Clinique (CDC), CHRU de Tours ;

⁵Equipe de recherche EA7505 « Education Éthique Santé » (EES), Université de Tours

Conflits d'intérêts

- Etude financée par LEO PHARMA



- Aucun conflit d'intérêt à déclarer



Evenement thrombo-embolique (ETE)



COVID-19
Sur-risque ETE⁴



Sur-risque d'ETE si thérapie systémique chez des patients cancéreux Covid-19⁵



Cancer



Bévacizumab

Risque ETE x 4¹

ETE veineux (ETE_V) : 2ème cause de mortalité après le cancer lui-même²

↗↗ Risque³

ETE_V

ETE artériel (ETE_A)

1. Pernod G et al. Arch Cardiovasc Dis. 2024;117(1):101–13.
2. Khorana AA et al. J Thromb Haemost. 2007;5(3):632–4.
3. Zangari M et al. J Clin Oncol. 2009;27(29):4865–73.

4. Godon et al. Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine, 2021, 40 (4), pp.100919. ff10.1016/j.accpm.2021.100919ff. ffhal-04370229
5. Gulati Set al. JAMA Oncol. 2023;9(10):1390–400.



Objectifs – étude TIC-TAC



Fréquence d'ETE veineux ou artériel après Covid-19, vs sans
Chez les patients avec cancer traités par bévacizumab

→ Afin d'affiner les stratégies de thromboprophylaxie



Population, ETE et COVID-19



≥ 18 ans

Cancer solide : PMSI **CIM-10**

Bevacizumab : codes UCD

01/01/2019 au 31/12/2021



EDEV

PMSI **CIM-10**

ETEA

PMSI **CIM-10**



Covid-19

+

SIDEP +

Par période d'exposition
bévacizumab
< 5 ½ vies = 100 jours



Autres variables d'intérêt



Sexe

Age à la première administration bevacizumab



Cancer : Appareil/Organe, métastases à l'inclusion

Antécédent ETE < 2 ans avant 1^{er} bevacizumab

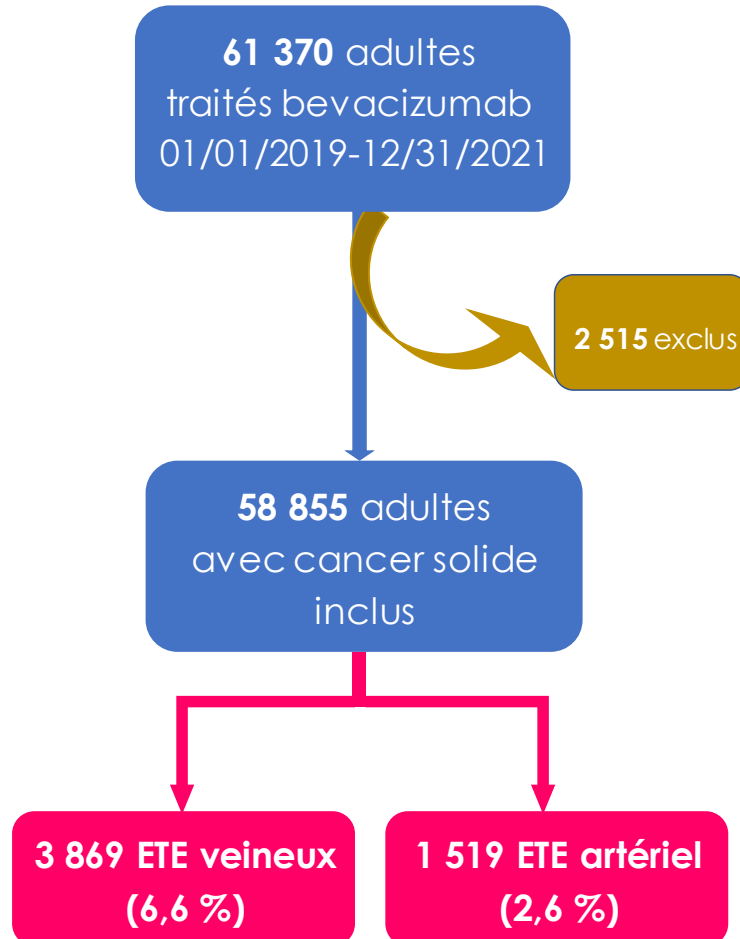


EDEV : anti-coagulants préventifs ou curatifs

EAEA : anti-agrégants et/ou anti-coagulants curatifs



Patients TIC-TAC



Patients (N = 58 855)

Sexe

Homme

28 296 48,1%

Femme

30 559 51,9%

Age à l'inclusion (moyenne ± s.d.)

65.3 ± 11.9

Système/Organe (5 plus fréquents)

Système digestif

30 674 52,1%

Colon, rectum

26 850 45,6%

Appareil génital féminin

9 360 15,9%

Ovaire et autres annexes

8 430 14,3%

Système respiratoire

7 922 13,5%

Trachée, bronches, poumons

7 173 12,2%

Oeil et système nerveux central

7 428 12,6%

Système nerveux central

7 376 12,5%

Sein

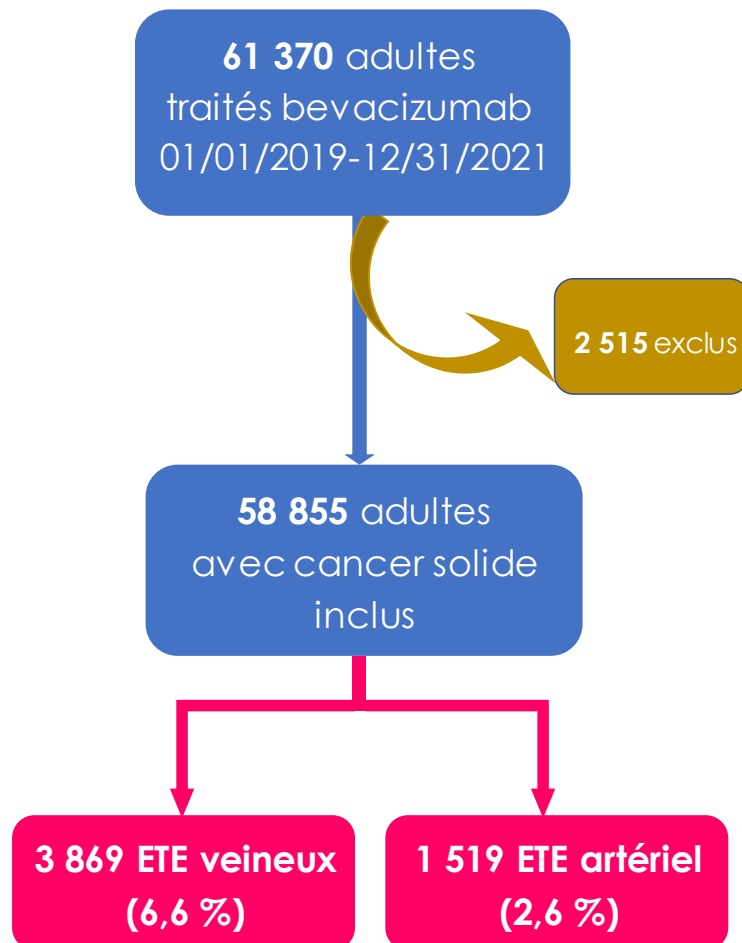
2 293 3,9%

Métastases à l'inclusion

47 020 79,9%



Patients TIC-TAC



Patients (N = 58 855)

Sexe

Homme

28 296 48,1%

Femme

30 559 51,9%

Age à l'inclusion (moyenne ± s.d.)

65.3 ± 11.9

Système/Organe (5 plus fréquents)

Système digestif

30 674 52,1%

Colon, rectum

26 850 45,6%

Appareil génital féminin

9 360 15,9%

Ovaire et autres annexes

8 430 14,3%

Système respiratoire

7 922 13,5%

Trachée, bronches, poumons

7 173 12,2%

Oeil et système nerveux central

7 428 12,6%

Système nerveux central

7 376 12,5%

Sein

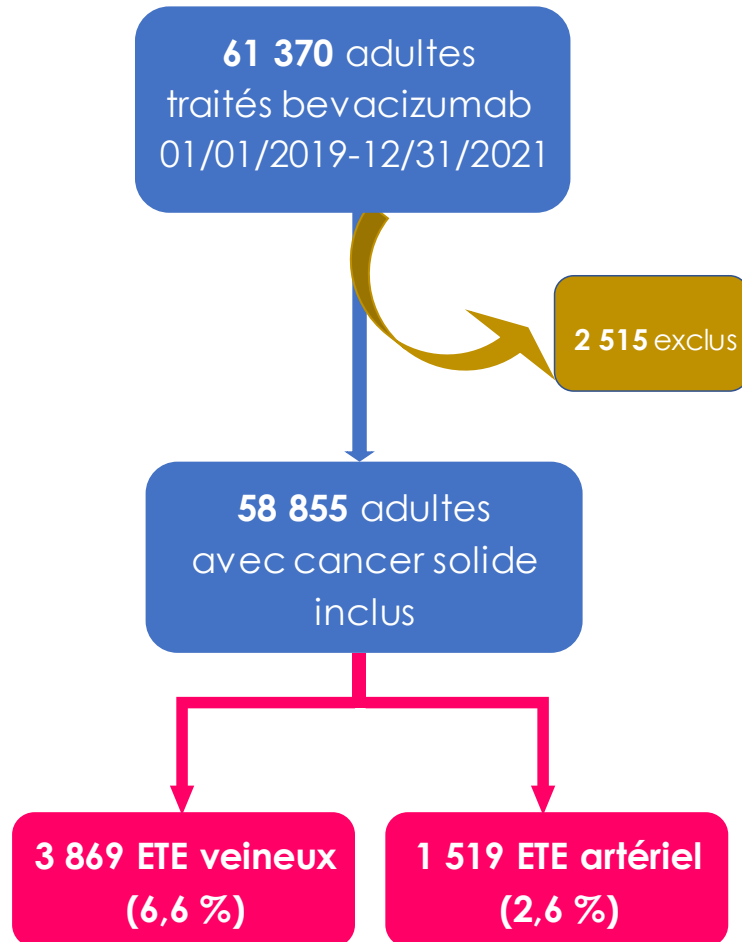
2 293 3,9%

Métastases à l'inclusion

47 020 79,9%



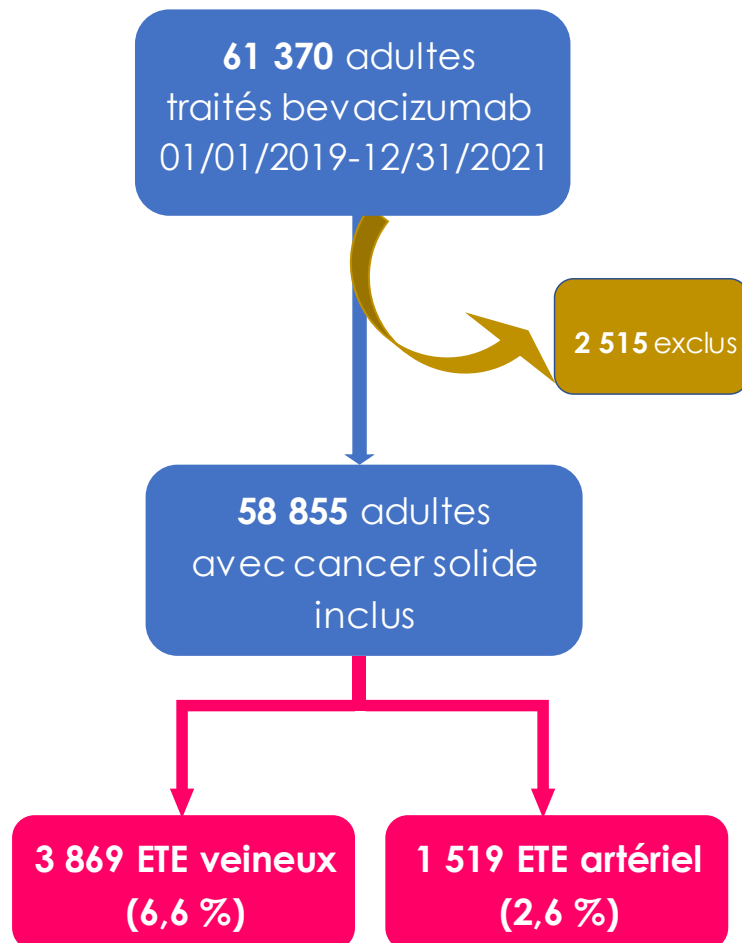
Patients TIC-TAC



Patients (N = 58 855)	Total	
	n	%
Sexe		
Homme	28 296	48,1%
Femme	30 559	51,9%
Age à l'inclusion (moyenne ± s.d.)	65.3 ± 11.9	
Système/Organe (5 plus fréquents)		
Système digestif	30 674	52,1%
<i>Colon, rectum</i>	26 850	45,6%
Appareil génital féminin	9 360	15,9%
<i>Ovaire et autres annexes</i>	8 430	14,3%
Système respiratoire	7 922	13,5%
<i>Trachée, bronches, poumons</i>	7 173	12,2%
Oeil et système nerveux central	7 428	12,6%
<i>Système nerveux central</i>	7 376	12,5%
Sein	2 293	3,9%
Métastases à l'inclusion	47 020	79,9%



Patients TIC-TAC



Patients (N = 58 855)	Total	
	n	%
Sexe		
Homme	28 296	48,1%
Femme	30 559	51,9%
Age à l'inclusion (moyenne ± s.d.)	65.3 ± 11.9	
Système/Organe (5 plus fréquents)		
Système digestif	30 674	52,1%
<i>Colon, rectum</i>	26 850	45,6%
Appareil génital féminin	9 360	15,9%
<i>Ovaire et autres annexes</i>	8 430	14,3%
Système respiratoire	7 922	13,5%
<i>Trachée, bronches, poumons</i>	7 173	12,2%
Oeil et système nerveux central	7 428	12,6%
<i>Système nerveux central</i>	7 376	12,5%
Sein	2 293	3,9%
Métastases à l'inclusion	47 020	79,9%



ETE par période d'exposition au bévacizumab

603 673 périodes (10,3 / patient)

Evènements thrombo-emboliques (ETE)

COVID-19	n	%	Risque relatif	IC _{95%}	Augmentation absolue de risque si COVID-19+	Nb COVID-19 pour 1 ETE supplémentaire*	
						n	IC95 %
- (n = 596 612)	4 447	0,75%					
+ (n = 7 061)	121	1,71%	2,30	1,92 - 2,75	0,97%	104	[79-151]

Etude ETEV



ETE par période d'exposition au bévacizumab

603 673 périodes (10,3 / patient)

Evènements thrombo-emboliques (ETE)

COVID-19	n	%	Risque relatif	IC _{95%}	Augmentation absolue de risque si COVID-19+	Nb COVID-19 pour 1 ETE supplémentaire*	
						n	IC95 %
- (n = 596 612)	4 447	0,75%					
+ (n = 7 061)	121	1,71%	2,30	1,92 - 2,75	0,97%	104	[79-151]

Etude ETEV

ETE par période d'exposition au bévacizumab

603 673 périodes (10,3 / patient)

Evènements thrombo-emboliques (ETE)

COVID-19	n	%	Risque relatif	IC _{95%}	Augmentation absolue de risque si COVID-19+	Nb COVID-19 pour 1 ETE supplémentaire*	
						n	IC95 %
- (n = 596 612)	4 447	0,75%					
+ (n = 7 061)	121	1,71%	2,30	1,92 - 2,75	0,97%	104	[79-151]
- (n = 592 434)	1 600	0,27%					
+ (n = 11 239)	60	0,53%	1,98	1,53 - 2,56	0,26%	380	[251-779]

Etude ETEA

ETE par période d'exposition au bévacizumab

603 673 périodes (10,3 / patient)

Evènements thrombo-emboliques (ETE)

COVID-19	n	%	Risque relatif	IC _{95%}	Augmentation absolue de risque si COVID-19+	Nb COVID-19 pour 1 ETE supplémentaire*	
						n	IC95 %
- (n = 596 612)	4 447	0,75%					
+ (n = 7 061)	121	1,71%	2,30	1,92 - 2,75	0,97%	104	[79-151]
- (n = 592 434)	1 600	0,27%					
+ (n = 11 239)	60	0,53%	1,98	1,53 - 2,56	0,26%	380	[251-779]

Etude
ESEA

Traitements anti-thrombotiques

	Total	COVID-19	
		+	-
étude ETEV - % périodes avec anticoagulant préventif ou curatif	21,7%	26,6%	21,6%
étude ETEA - % périodes avec anti-agrégant et/ou anticoagulant curatif	22,7%	25,8%	22,7%

Traitement anti-thrombotique	COVID-19	ETE		
		%	Augmentation absolue de risque si COVID-19 +	Nb COVID-19 pour 1 ETE supplémentaire*
-	-	0,6%	0,93%	108
	+	1,5%		
+	-	1,3%	0,94%	107
	+	2,2%		
-	-	0,2%	0,25%	394
	+	0,5%		
+	-	0,4%	0,27%	373
	+	0,7%		

→ identique, avec ou sans traitement anti-thrombotique

Etude ETEV

Etude ETEA



Discussion

Prévalence d'ETE légèrement inférieure à la littérature

Gulati Set al. JAMA Oncol. 2023;9(10):1390–400

⚠ absence des ETE sans hospitalisation (surtout ETEV), non graves

Sur-risque d'ETE si COVID-19+, MAIS :

Incidence faible : 1,7 % maximum et augmentation absolue de risque < 1 %

Depuis, vaccination COVID-19

Avec vs sans traitement anti-thrombotique : pas de différence du nombre de COVID-19 nécessaires pour générer un ETE



Pas de modification des recommandations spécifiques sur la prophylaxie anti-thrombotique

Merci





Population TIC-TAC



Patients ≥ 18 ans

Cancer : codes CIM-10
classification INCa
(appareil/organe)

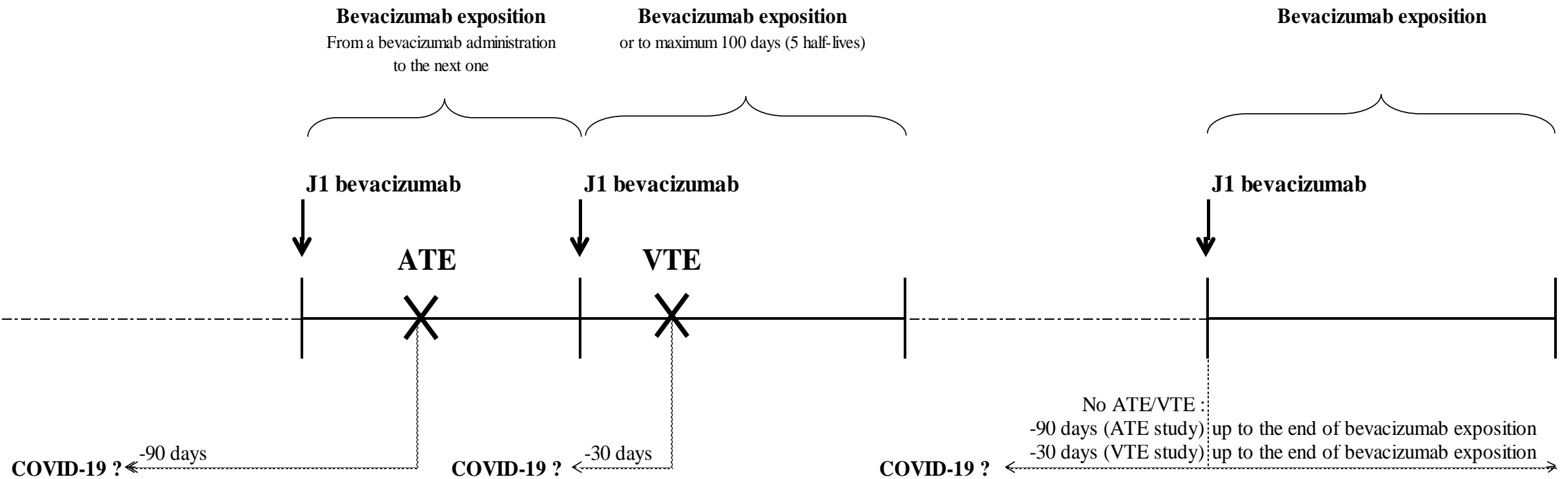
Bevacizumab : codes UCD
01/01/2019 au 31/12/2021



DMLA sous bevacizumab
Cancers hématologiques
Absence de cancer
et/ou primitif inconnu
Nb ETEV/ETEA ≥ 6
Erreurs chaînage

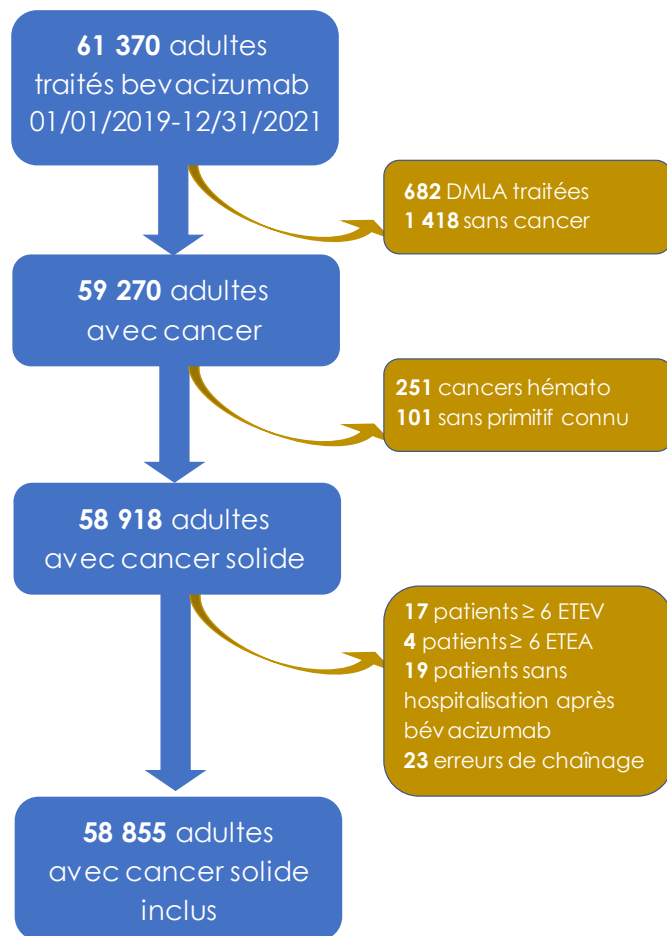


ETE et Covid-19 sous période d'exposition bevacizumab





Patients TIC-TAC (détail)



Patients (N = 58 855)	Total	
	n	%
Sexe		
Homme	28 296	48,1%
Femme	30 559	51,9%
Age à l'inclusion (moyenne ± s.d.)	65.3 ± 11.9	
Système/Organe (les 5 plus fréquents)		
Système digestif	30 674	52,1%
Colon, rectum	26 850	45,6%
Foie, voies biliaires	2 822	4,8%
Estomac, duodenum, intestin grêle	334	0,6%
Autre localisation digestive et péritoine	308	0,5%
Pancreas	241	0,4%
Canal anal	74	0,1%
Œsophage	45	0,1%
Appareil génital féminin	9 360	15,9%
Ovaire et autres annexes	8 430	14,3%
Col utérin	521	0,9%
Corps utérin	327	0,6%
Autres organes génitaux féminins	82	0,1%
Système respiratoire	7 922	13,5%
Trachée, bronches, poumons	7 173	12,2%
Plèvre	729	1,2%
Autre cancer thoracique	20	0,0%
Oeil et système nerveux central	7 428	12,6%
Système nerveux central	7 376	12,5%
Œil	52	0,1%
Sein	2 293	3,9%
Métastases à l'inclusion	47 020	79,9%

ETE par période d'exposition au bévacizumab (détail)

603 673 périodes (10,3 / patient)

	Bevacizumab expositions	Thromboembolic events						COVID-19 needed to get one more thromboembolic event*	
	n	n	%	95%CI	RR	95%CI	ARI	n	95%CI
VTE	603,673	4,568							
COVID-	596,612	4,447	0.75%	[0.72 - 0.77]	ref				
COVID+	7,061	121	1.71%	[1.41 - 2.04]	2.30	1.92 - 2.75	0.97%	104	[79 - 151]
ATE	603,673	1,660							
COVID-	592,434	1,600	0.27%	[0.26 - 0.28]	ref				
COVID+	11,239	60	0.53%	[0.40 - 0.67]	1.98	1.53 - 2.56	0.26%	380	[251 - 779]

VTE: veinous thrombo-embolic event - ATE: arterial thrombo-embolic event - RR: relative risk - 95%CI: 95% confidence interval - ARI: absolute risk increase

* = 1 / ARI

ETE par période d'exposition au bévacizumab, selon traitement anti-thrombotique (détail)

603 673 périodes (10,3 / patient)

		COVID-19 status	Bevacizumab expositions		Thromboembolic events					
			n	n	%	RR	95%CI	ARI	COVID-19 needed to get one more thromboembolic event*	
									n	95%CI
VTE sub-study	No treatment	Negative	467,772	2,773	0.6%	ref				
		Positive	5,183	79	1.5%	2.6	[2.1 - 3.2]	0.9%	108	[80 - 168]
	Preventive/Curative anticoagulant	Negative	128,840	1,674	1.3%	ref				
		Positive	1,878	42	2.2%	1.7	[1.3- 2.3]	0.9%	107	[63 - 377]
ATE sub-study	No treatment	Negative	458,182	1,033	0.2%	ref				
		Positive	8,343	40	0.5%	2.1	[1.6 - 2.9]	0.3%	394	[249 - 952]
	Anti-aggregating agent/ Curative anticoagulant	Negative	134,252	567	0.4%	ref				
		Positive	2,896	20	0.7%	1.6	[1.05 - 2.6]	0.3%	373	-

VTE: veinous thrombo-embolic event - ATE: arterial thrombo-embolic event - RR: relative risk - 95% CI: 95% confidence interval - ARI: absolute risk increase

* = 1 / ARI